

# PROFILAXIA E TRATAMENTO PARA ATONIA UTERINA. MISOPROSTOL X OCITOCINA

*PROPHYLAXIS FOR UTERINE ATONY. A COMPARISON BETWEEN MISOPROSTOL AND OXYTOCIN*

Bernardo P. Morales<sup>1</sup>

Camila V. Telles<sup>1</sup>

Gabriela V. Costa<sup>1</sup>

Hertio B. Pereira<sup>1</sup>

Kaique S. Caetano<sup>1</sup>

Marcela C.M. Ruas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Gustavo Gama<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Professor do curso de medicina do Unifeso

## RESUMO

**Introdução:** A atonia uterina é definida como sendo um estado de contratilidade inadequada da musculatura uterina no período de pós-parto imediato e representa 80% dos casos de hemorragia pós-parto (HPP). No Brasil ocorreram 16.520 óbitos maternos, com taxa de mortalidade materna de 54,83 óbitos para cada 100.000 nascidos vivos, sendo a hemorragia pós-parto a quarta principal causa.

**Objetivos:** Apresentar os benefícios do misoprostol e ocitocina na profilaxia e tratamento da hemorragia pós-parto decorrente da atonia uterina e traçar um comparativo entre o misoprostol e a ocitocina.

**Métodos:** Revisão bibliográfica, cujo levantamento de referências ocorreu entre os meses de fevereiro a abril de 2019. Foi realizada busca nas fontes LILACS, The Lancet, Scielo, MedLine, e Google Acadêmico, empregando-se os termos: atonia uterina; profilaxia para atonia uterina; hipotonia uterina; misoprostol; prevenção para atonia uterina e seus correspondentes em inglês, Uterine atony; Prophylaxis; Misoprostol. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, português e espanhol cujas abordagens contivessem aspectos pertinentes ao trabalho, com ano de publicação entre 2008 e 2018. Foram descartadas as fontes que não continham conteúdo adequado para a confecção deste trabalho. Foram utilizadas 16 referências bibliográficas.

**Resultados e discussão:** A utilização de uterotônicos para a profilaxia da HPP é recomendada por vários artigos e diretrizes. A ocitocina é a droga de primeira escolha, sendo aconselhado a administração suplementar de outros uterotônicos em caso de HPP. O misoprostol obteve efeito uterotônico semelhante ao da ocitocina, porém, com características singulares.

**Conclusão:** O misoprostol se mostrou tão eficaz quanto a ocitocina com relação a ação uterotônica, entretanto, apresenta um custo inferior, armazenamento e administração mais fáceis, vida útil longa, e com efeitos colaterais autolimitados, tornando-se a melhor escolha como droga profilática e para tratamento da hipotonia uterina em unidades hospitalares com recursos financeiros escassos.

Descritores: Atonia uterina; Profilaxia; Misoprostol.

## ABSTRACT

**Background:** Uterine atony is defined as a state of inadequate contractility of the uterine muscles during the immediate post-partum and represents 80% of cases of post-partum haemorrhage (PPH). In Brazil there were 16,520 maternal deaths and maternal mortality rate of 54.83 deaths per 100,000 live births, with postpartum hemorrhage the fourth leading cause.

**Aims:** Goals to highlight the benefits of oxytocin, and misoprostol in the prophylaxis and treatment of postpartum haemorrhage caused no uterine atony and draw a comparison between misoprostol and oxytocin.

**Methods:** Literature review, whose survey of references occurred between the months of February to April 2019. A search was performed in LILACS sources, The Lancet, Scielo, Medline and Google Scholar, using the terms: uterine atony; prophylaxis for uterine atony; Uterine hypotonia; misoprostol; to prevent uterine atony and their corresponding in English, Uterine atony; prophylaxis; Misoprostol. Inclusion criteria were: articles in English, Portuguese and Spanish approaches which contained relevant aspects of the work, year of publication in 2008 and 2018. the sources were discarded which did not contain appropriate content for making this work. 16 references were used.

**Results and discussion:** The use of uterotonic for the prevention of PPH and recommended by several articles and guidelines. Oxytocin is the drug of first choice, and advised the additional administration of other uterotonic in case of PPH. Misoprostol obtained uterotonic effect similar to that of oxytocin, however, with unique characteristics.

**Conclusion:** Misoprostol has proved as effective as oxytocin regarding uterotonic action, however, has a lower cost, and easier storage management, long service life, and self-limiting side effects.

Keywords: Uterine atony; Prophylaxis; Misoprostol.

## INTRODUÇÃO

A hemorragia pós-parto (HPP) é uma das principais causas de morte no mundo, com uma prevalência estimada em 6% no mundo. Na África e na Ásia, onde a maioria das mortes maternas ocorrem, a hemorragia pós-parto representa cerca de 30% de todos os óbitos. Mesmo nos países desenvolvidos, complicações do parto causam 10,6% das mortes maternas no Reino Unido e 12% nos EUA.<sup>1,2,3</sup>

Entre os anos de 2000-2009, ocorreram 16.520 óbitos maternos no Brasil, com taxa de mortalidade materna de 54,83 óbitos para cada 100.000 nascidos vivos, sendo a hemorragia pós-parto a quarta principal causa.<sup>4</sup>

A hemorragia pós-parto é desencadeada por diversos fatores: incluindo lacerações do canal de parto, retenção de produtos da concepção e coágulos, distúrbios de coagulação, além de atonia uterina, que responde por 80% dos casos.<sup>4</sup> A atonia uterina é definida como sendo um estado de contratilidade inadequada da musculatura uterina no período de pós-parto imediato.<sup>5</sup>

A ineficiência da musculatura uterina lisa em realizar a contração adequada, caracterizado pela formação do globo de segurança de Pinnard, desencadeia distúrbios na hemostasia, com consequente sangramento que, se não controlado, pode evoluir para o óbito materno. Um pré-natal bem assistido, uso correto de profilaxia, diagnóstico, tratamento farmacológico e cirúrgico pode reduzir esse alarmante número de ocorrências.<sup>5</sup>

Certas condições são fatores de risco para a o desenvolvimento da hipotonia uterina, que devem ser diagnosticadas ainda no acompanhamento pré-natal. Dentre todas, as que devemos dispensar mais atenção são os quadros que levam à hiperdistensão uterina, tais como o polidrâmio, gestação gemelar e macrosomia fetal; condições que comprometam a contração e retração uterina como a presença de miomas uterinos, hipoproteinemia, grande multiparidade; obesidade; hemorragia pós-parto em gestação anterior; anestesia geral; cesárea; idade materna acima de 35 anos.<sup>4,5,6</sup>

A intervenção ativa do terceiro estágio do trabalho de parto é um conjunto de ações que o obstetra pode tomar, descrita na diretriz nacional de assistência ao trabalho de parto normal e obtém bons resultados em reduzir o número de mulheres com hemorragia pós-parto grave. O procedimento inclui uso de uterotônicos, clampeamento precoce do cordão umbilical e tração controlada do cordão umbilical para liberar a placenta após o parto.<sup>5,6</sup>

Os agentes uterotônicos (ocitocina, carbetocina, prostaglandinas e derivados do ergot), ao promoverem a contração uterina, diminuem a incidência de hemorragia pós-parto secundária a atonia uterina em cerca de 40% comparativamente à administração de placebo. A administração profilática de agentes uterotônicos constituem, portanto, uma parte integrante da abordagem ativa do terceiro estágio do trabalho de parto.<sup>3,4,5,6</sup>

A ocitocina apresenta como desvantagens a necessidade de infusão intravenosa, refrigeração da solução, monitoramento por atendentes qualificadas e transporte para ambiente hospitalar, condições muitas vezes inexistentes em comunidades pobres. Em contrapartida temos o misoprostol com comprovada eficácia uterotônica, seguro em doses menores, de baixo custo, fácil administração por vias oral e sublingual e estável à temperatura ambiente podendo ser uma alternativa à ocitocina no manejo do terceiro estágio do parto.<sup>7</sup>

Por essas características, misoprostol se apresenta vantajoso quando comparado a medicamentos injetáveis.

## **OBJETIVOS**

### **Primário:**

Apresentar os benefícios do misoprostol e ocitocina na profilaxia e tratamento da hemorragia pós-parto decorrente da atonia uterina.

### **Secundários:**

Traçar um comparativo entre o misoprostol e a ocitocina.

## **MÉTODOS**

Trata-se de revisão bibliográfica, cujo levantamento de referências ocorreu entre os meses de fevereiro a abril de 2019. Foram utilizados como fontes de informação livros de referência em obstetrícia, documentos de órgãos de saúde brasileiros, da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), e da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Foi realizada busca nas fontes LILACS, The Lancet, SciELO, MedLine, e Google Acadêmico, empregando-se os termos: atonia uterina; profilaxia para atonia uterina; hipotonia uterina; misoprostol; prevenção para atonia uterina e seus correspondentes em inglês, Uterine atony; Prophylaxis; Misoprostol.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos em inglês, português e espanhol cujas abordagens contivessem algum dos aspectos discutidos neste trabalho, desde que seu ano de confecção e/ou publicação estivesse compreendido entre 2005 e 2018. Foram excluídos estudos cujos períodos de publicação excedessem o adotado. Foram descartadas, ainda, as fontes inicialmente selecionadas para leitura do resumo, mas que com o proceder de tal leitura foi constatado não conterem o conteúdo adequado para a confecção deste trabalho. Foram utilizadas 16 referências bibliográficas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

World Health Organization recomenda o uso de uterotônicos para a prevenção da HPP durante a terceira fase do parto para todos os partos, sendo a ocitocina (10 U.I., IV/IM) o fármaco uterotônico de

primeira escolha. Em situações nas quais não há ocitocina disponível, é recomendado o uso de outros uterotônicos injetáveis (carbetocina, prostaglandinas e derivados do ergot) ou misoprostol oral (600 µg).<sup>2</sup>

Ensaio clínico randomizado (n=622) comparou misoprostol oral (400 µg) com ocitocina IV (5 U) na prevenção de HPP em âmbito hospitalar. Não houve diferença significativa nos dois grupos em relação à queda do hematócrito (3,4% vs. 3,7% com ocitocina e misoprostol, respectivamente; P=0,98). O grupo que fez uso do misoprostol apresentou um percentual maior de pacientes onde foi necessário o uso adicional de ocitocina (51% vs. 40,5%, P=0,01).<sup>8</sup>

Em outro ensaio clínico, compararam-se 600 mcg de misoprostol sublingual versus 10 U.I. de ocitocina intravenosa, administrados imediatamente após o parto vaginal e hospitalar de cem parturientes com baixo risco de HPP. Os desfechos de perda sanguínea, queda de hemoglobina e duração do terceiro estágio do parto favoreceram significativamente ocitocina. Não houve diferenças significativas em relação a efeitos adversos.<sup>9</sup>

Em um estudo conduzido com 9348 mulheres em trabalho de parto via vaginal, das quais 978 (10%) das mulheres foram diagnosticadas com hemorragia primária pós-parto e foram aleatoriamente distribuídas em dois grupos: o primeiro grupo recebeu 800 mcg sublingual de misoprostol (n=478) e o segundo recebeu 40 U.I. de ocitocina intravenosa (n=490).<sup>10</sup>

O estudo evidencia que a ocitocina e o misoprostol são ambos efetivos no controle da hemorragia pós-parto. A primeira linha de tratamento com a ocitocina (96%) se demonstrou mais efetiva no controle do sangramento em 20 minutos em comparação à primeira linha de tratamento com misoprostol (90%).<sup>10</sup>

A ocitocina parou o sangramento ativo em média dois minutos mais rápido em relação ao tratamento com misoprostol, resultando em uma perda sanguínea em cerca de 50 ml a menos. Em mulheres que cursaram com perda sanguínea maior que 300 ml o quantitativo foi maior no grupo em uso do misoprostol. Houve necessidade de intervenções adicionais em um maior número de mulheres no grupo que fez o uso do misoprostol.<sup>10</sup>

Em um outro estudo comparativo entre o misoprostol e a ocitocina para a profilaxia da hemorragia pós-parto, não foi demonstrado grandes diferenças na perda sanguínea e tampouco na necessidade de transfusão sanguínea nos grupos estudados. No entanto, o estudo ponderou a segurança em relação à administração, custo e armazenamento das medicações, sendo favorável ao uso do misoprostol.<sup>11</sup>

Em um estudo intervencionista com 80 mulheres divididos aleatoriamente em dois grupos iguais, onde no grupo A foi administrado via oral 600 mg de misoprostol em dose única imediatamente após o clampeamento do cordão umbilical. Para o grupo B foi administrada a sintometrina (composto de 10 U.I. de ocitocina + 0,5 mg de ergometrina) via intravenosa. Os pacientes foram mantidos sob observação durante 6 horas e observando os sinais vitais, perda estimada de sangue e necessidade de outros fármacos uterotô-

nicos. Os resultados obtidos não demonstraram vantagens entre as drogas, podendo ser usada profilaticamente o misoprostol oralmente como a sintometrina endovenosa durante terceira fase do trabalho de parto para reduzir a incidência de hemorragia pós-parto primária.<sup>12</sup>

Estudo randomizado com 140 parturientes para comparar a redução da perda de sangue na terceira fase do trabalho de parto receberam sintometrina intramuscular (sintocinona 10 U.I. + ergometrina 0,5 mg) ou misoprostol retal 400mg dentro de cinco minutos a entrega do ombro anterior. Os resultados mostraram que a perda de sangue daquelas parturientes que receberam o misoprostol ( $180,1 \pm 120$  ml) não foi significativamente diferente ( $p = 0,5$ ) daquelas recebendo sintometrina ( $197 \pm 176,97$  ml) para a gestão ativa da terceira fase do trabalho de parto. O estudo concluiu que o efeito clínico do misoprostol retal comparado com a sintometrina intramuscular não foram diferentes nas doses utilizadas na gestão ativa da terceira fase do trabalho de parto.<sup>13</sup>

Um estudo controlado randomizado duplo-cego realizado no sul do Irã com 400 mulheres, onde foram aleatoriamente distribuídas entre dois grupos. No Grupo 1 foi administrado: 20 U.I. de oxitocina em solução de 1000 mL Ringer a uma taxa de 600 mL / hr mais placebo de misoprostol comprimido. No Grupo 2 foi realizada a administração de: 400 mcg de misoprostol por via oral mais placebo de ocitocina em solução de Ringer de 1000 mL a uma taxa de 600 mL / h. Não houve diferença significativa na quantidade de hemorragia, Hb, HCT, diminuição de Hb, ou redução HCT entre os dois grupos. A taxa de necessidade de oxitocina adicional foi maior no Grupo 1, mas a taxa de efeitos adversos foi maior no Grupo 2. O estudo concluiu que o uso de misoprostol é mais eficaz para diminuir a quantidade de perda de sangue, evitando-se assim uma HPP, e está associado a um leve e autolimitado efeitos secundários.<sup>14</sup>

Ensaio clínico randomizado com 248 gestantes no terceiro estágio do parto comparou misoprostol oral, retal e vaginal ao não tratamento (somente clampeamento precoce do cordão umbilical e tração controlada do cordão) na prevenção de HPP. Não houve diferença estatisticamente significante de hematócrito e hemoglobina entre os grupos. A duração média do terceiro período do parto foi menor nos pacientes que receberam misoprostol oral e vaginal.<sup>15</sup>

Um ensaio clínico randomizado envolvendo mais de 18.000 mulheres hospitalizadas e em trabalho de parto, que comparou o uso de 10 U.I. de ocitocina intravenosa ou intramuscular, ao uso de 600 mcg de misoprostol oral obteve os seguintes resultados: maior incidência de perdas sanguíneas superiores a 1000 ml (4% misoprostol vs 3% ocitocina; RR=1,39; IC95% 1,19- 1,63), maior risco de perdas superiores a 500 ml (RR=1,44; IC95% 1,35-1,54), maior necessidade de uterotônicos adicionais (RR=1,40; IC95% 1,29-1,51) e mais efeitos adversos associados ao misoprostol.<sup>16</sup>

## CONCLUSÕES

Uma droga uterotônica usada profilaticamente para prevenir HPP deve ser eficaz, conveniente, seguro, barato e sem efeitos colaterais significativos para a parturiente.

O Misoprostol mostrou um efeito uterotônico satisfatório em relação à prevenção e tratamento da HPP comparado a outros uterotônicos injetáveis. Em comparação à oxitocina é eficaz, seguro, de fácil administração e armazenamento. O misoprostol pode ser administrado por via oral, retal, sublingual e vaginal, não necessita de refrigeração para o seu armazenamento, tem uma vida útil longa e estável a alta temperatura.

A oxitocina, que é recomendada como droga de primeira escolha para a profilaxia e tratamento da HPP, exige refrigeração para ser armazenada, equipamento estéril para injeção segura e profissional treinado para administração.

Em conclusão, o misoprostol é eficaz, de fácil armazenamento e administração, vida útil longa, e com efeitos colaterais autolimitados, tornando-se a melhor escolha como droga profilática e para tratamento da hipotonia uterina em unidades hospitalares com recursos financeiros escassos.

## REFERÊNCIAS

1. Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia Secretariado FIGO. Tratamento de Hemorragia Pós-Parto com Misoprostol. Versão anotada; 2012
2. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Recomendações da Organização Mundial de Saúde para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto. OMS. 2014 ([www.who.int](http://www.who.int))
4. Pollyana CM, Hanna HL. Hemorragia pós-parto: um artigo de revisão. Revista de Patologia do Tocantins 2018; 5(3): 59-64.
5. Rafael AAB, Giovanna SV, Juliana AS, Michelle HCC, Huigor MB, Rafaele SS, et al. Hemorragia pós-parto: prevenção e tratamento. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2011; 56(2):96-101.
6. Periard AM, Rezende BM, Segundo EV, Cosso FMG, Lopes JRB, França MA, et al. Atonia uterina e hemorragia pós-parto. Rev Med Minas Gerais. 2011. 21(4 Supl 6): S1-S143. p. 22-26.
7. Vilela C, Pereira M, Cabrita S, Oliveira A. Oxitocina endovenosa na profilaxia activa da hemorragia pós-parto em cesariana - Perspectiva Anestésica. Revista SPA. 2017 abr; 16 (2).
8. Baskett TF, Persad VL, Clough HJ, Young DC. Misoprostol versus oxytocin for the reduction of postpartum blood loss. Int J Gynaecol Obstet 2007; 97 (1): 2-5.
9. Tewatia R, Rani S, Srivastav U, Makhija B. Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in prevention of post-partum hemorrhage. Arch Gynecol Obstet 2014; 289 (4): 739-742.
10. Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Ngoc NTN, León W, Raghavan S, Medhat I, Chi HTK, Barrera G, Blum J. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in

women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. 2010 jan 16;375:210-16.

11. Beverly W, Rasha D, Jill D, Emad D, Nyen TNN, Wilfrido L, Sheila R, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375: 210–16

12. Kousar S, Rehana F, Kazmi F. Efficacy of Misoprostol versus Syntometrine in the Prevention of Post-partum Hemorrhage. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMCI)*. 2010. 14(1). p. 43-5.

13. Harriott J, Christie L, Wynter S, DaCosta V, Fletcher H, Reid M. A Randomized Comparison of Rectal Misoprostol with Syntometrine on Blood Loss in the Third Stage of Labour. *West Indian Med J*. 2009. 58(3). p. 201-6.

14. Rajaei M, Karimi S, Shahboodaghi Z, Mahboobi H, Khorgoei T, Rajaei F. Safety and efficacy of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage. *J Pregnancy* 2014; 2014:713879.

15. Uncu Y, Karahasan M, Uyaniklar Ö, Uncu G. Prophylactic misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19 (1):15-22.

16. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001;358(9283):689-95.